

Neurologic complications in small cell lung cancer

Citation for published version (APA):

Seute, T. (2008). *Neurologic complications in small cell lung cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20080201ts>

Document status and date:

Published: 01/01/2008

DOI:

[10.26481/dis.20080201ts](https://doi.org/10.26481/dis.20080201ts)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary and conclusions

Small Cell Lung Cancer (SCLC) is frequently complicated by neurologic disorders. Especially the metastatic neurologic complications contribute heavily to morbidity and mortality in SCLC patients.

In this thesis several studies were presented intending to improve our understanding of neurologic disorders in SCLC patients. One of the main goals of this thesis was to provide a more accurate estimation of the frequencies of neurologic disorders in general and brain metastases (BM) in particular (chapter 2,3 and 4). Another major aim was to add relevant information to the debate concerning the treatment of synchronous BM from SCLC (chapter 5,6 and 7).

In **chapter 2** we described the frequency and survival of neurologic disorders in 432 consecutive SCLC patients. Neurologic disorders were actively searched for through regular patient examinations by an experienced neurologist. Also imaging of the brain was performed routinely. More than half of the patients (56%) were diagnosed with a neurologic disorder at some point during their disease. As expected, BM were diagnosed most frequently. In 18% of the patients BM were detected at diagnosis of SCLC. The life-time incidence of BM was 50% for patients with extensive disease and 28% for patients with limited disease. Contrary to earlier reports in the literature, we found that BM had a negative effect on the survival of SCLC patients. BM were found to be the direct cause of death in nearly half of the patients with BM.

In **chapter 3** we presented several aspects on leptomeningeal metastases (LMM) in SCLC patients. At the time of diagnosis of SCLC 2% of the 458 patients included in this study, were found to have LMM. Another 10% were diagnosed with LMM during follow-up. We found that patients with LMM located around the spinal cord appeared to survive longer than patients with cranial LMM. We furthermore found that 15% of the patients with BM located in the posterior fossa developed LMM, whereas only 10% of patients with cerebral BM did. From this we concluded that patients with BM in the posterior fossa may be at higher risk of developing LMM compared to patients with cerebral BM.

In **chapter 4** we focused on the effect of changing from computer tomography (CT) to magnetic resonance imaging (MRI) on the prevalence of BM in patients with newly diagnosed SCLC. Brain imaging was routinely performed in the 481 included patients. At the start of 1991 MRI replaced CT. We found that the estimated prevalence of BM increased from 10% to 24% in the period when MRI was used instead of CT. This difference was predominantly caused by the detection of asymptomatic BM (11%) through MRI. In both periods patients labeled as single BM survived longer than those labeled as multiple BM. For patients labeled as single BM as well as patients labeled as multiple BM, survival was longer in the MRI era than the CT era. We showed that this seemingly increased survival could be attributed to the "Will Rogers phenomenon". We furthermore found that the proportion of patients who were considered eligible for prophylactic cranial irradiation was lower when MRI is used.

In **chapter 5** we described a systematic review which aimed to assess the effect of first-line chemotherapy on synchronous BM in SCLC patients. Eleven observational studies or case reports reporting on this subject were found and discussed. No reports of randomized or not randomized clinical trials were retrieved. We concluded that there is insufficient evidence about the effectiveness of first-line chemotherapy for the treatment of synchronous BM from SCLC.

In **chapter 6** we investigated the radiologic response of synchronous asymptomatic BM to first-line systemic chemotherapy in 24 SCLC patients. In six (27%) patients the asymptomatic BM responded, whereas in 16 (73%) patients a systemic response was found. From these results we concluded that systemic chemotherapy is not sufficient for the treatment of synchronous asymptomatic BM from SCLC.

In **chapter 7** we presented a clinical case concerning a SCLC patient with synchronous asymptomatic BM. Proceeding from this case we discussed the treatment of asymptomatic BM and the usefulness of including MRI of the brain in the initial staging procedure. We explored relevant guidelines on these subjects and also incorporated results and conclusions described in former chapters of this thesis. The answer to the question whether MRI of the brain should be part of the initial staging procedure in asymptomatic

SCLC patients is dependent on the treatment consequences it entails. We found that there are many uncertainties and disagreements about the treatment of SCLC patients with asymptomatic BM. We therefore concluded that a randomized trial should be undertaken to investigate the effectiveness of 'prophylactic' cranial irradiation for asymptomatic BM.

Samenvatting

Bij patiënten met kleincellig longcarcinoom (Small Cell Lung Cancer = SCLC) komen neurologische complicaties vaak voor. Vooral het metastaseren van de ziekte naar het zenuwstelsel verhoogt de mortaliteit en morbiditeit van SCLC patiënten aanzienlijk.

In dit proefschrift werden een aantal studies beschreven, met de intentie het begrip en de kennis over neurologische aandoeningen bij SCLC te verbeteren. Eén van de belangrijkste doelstellingen van dit proefschrift was om bij SCLC patiënten een adequatere schatting te maken van het aantal neurologische complicaties in het algemeen en hersenmetastasen (HM) in het bijzonder (hoofdstuk 2,3 en 4). Een ander belangrijk doel betrof het leveren van een relevante bijdrage aan het debat betreffende de behandeling van synchrone HM van SCLC (hoofdstuk 5,6 en 7).

In **hoofdstuk 2** beschreven we de frequenties van neurologische complicaties en overlevingsduur bij 432 opeenvolgende SCLC patiënten. Middels geregeld klinisch neurologisch onderzoek door een ervaren neuroloog werd actief gezocht naar deze neurologische complicaties. Tevens werd routinematig beeldvorming van de hersenen verricht. Bij meer dan de helft van de patiënten (56%) werd tijdens het ziektebeloop een neurologische aandoening gediagnosticeerd. Zoals verwacht werden HM het meest frequent gediagnosticeerd. Bij 18% van de patiënten werden HM gevonden bij het stellen van de diagnose SCLC. De incidentie van HM gedurende de rest van het leven was 50% voor patiënten met uitgebreide ziekte (extensive disease) en 28% voor patiënten met beperkte ziekte (limited disease). In tegenstelling tot hetgeen vermeld werd in eerdere publicaties, vonden wij dat HM een negatief effect hadden op de overleving van SCLC patiënten. In bijna de helft van de patiënten bleken HM de directe doodsoorzaak.

In **hoofdstuk 3** beschreven wij verscheidene aspecten van leptomeningeale metastasen (LMM) bij SCLC patiënten. Bij diagnose van de ziekte SCLC, werden LMM gevonden bij 2% van de 458 geïnccludeerde patiënten. Gedurende het ziektebeloop werd bij nog eens 10% van de patiënten de diagnose LMM gesteld. Patiënten met spinaal gelokaliseerde LMM leken langer te overleven dan patiënten met craniaal gelokaliseerde LMM.

Tevens vonden wij dat 15% van de patiënten met HM in de achterste schedelgroeve LMM ontwikkelden, vergeleken met slechts 10% van de patiënten met supratentoriële HM. Dit leidde tot de conclusie dat patiënten met HM in de achterste schedelgroeve wellicht een groter risico hebben op het krijgen van LMM dan patiënten met cerebrale HM.

In hoofdstuk 4 werd beschreven hoe de prevalentie van HM in patiënten met recent gediagnosticeerd SCLC, werd beïnvloed door de vervanging van computer tomography [CT] door magnetische resonance imaging [MRI]. Beeldvorming van de hersenen werd routinematig verricht in 481 geïncludeerde patiënten. In 1991 werd CT vervangen door MRI. Wij vonden dat in de periode waarin MRI werd gebruikt in plaats van CT, de geschatte prevalentie van HM steeg van 10% naar 24%. Dit verschil werd voornamelijk veroorzaakt door de detectie van asymptomatische HM (11%) middels MRI. In beide perioden was de overleving langer voor patiënten gediagnosticeerd met enkelvoudige HM, vergeleken met patiënten gediagnosticeerd met multipale HM. We toonden aan dat deze schijnbare verbetering van de overleving kan worden toegeschreven aan het “Will Rogers fenomeen”. Verder vonden wij dat verhoudingsgewijs minder patiënten in aanmerking komen voor profylactische schedel bestraling wanneer MRI wordt gebruikt in plaats van CT.

In hoofdstuk 5 werd een systematische review beschreven, waarin het effect van eerstelijns chemotherapie op synchrone HM bij SCLC patiënten werd onderzocht. Er werden elf observationele studies of casus beschrijvingen gevonden en bediscussieerd. Klinische trials, al dan niet gerandomiseerd, werden niet gevonden. Wij concludeerden dat er onvoldoende bewijs is over de effectiviteit van eerstelijns chemotherapie op HM van SCLC.

In hoofdstuk 6 werd de radiologische respons van synchrone asymptomatische HM op eerstelijns chemotherapie onderzocht in 24 SCLC patiënten. Bij slechts zes patiënten (27%) was er een respons van de asymptomatische HM, terwijl er bij 16 patiënten (73%) een systemische respons werd vastgesteld. Wij concludeerden op basis van deze resultaten dat eerstelijns systemische chemotherapie niet toereikend als behandeling van asymptomatische synchrone HM van SCLC.

In hoofdstuk 7 beschreven wij een klinische casus betreffende een SCLC patiënte met synchrone asymptomatische HM. Uitgaande van deze casus bediscussieerden wij de

behandeling van asymptomatische HM en het nut van het includeren van MRI hersenen in het initiële stadiëringsonderzoek. Wij bestudeerden relevante richtlijnen over deze onderwerpen en betrokken daarnaast resultaten en conclusies uit eerdere hoofdstukken van dit proefschrift. Het antwoord op de vraag of MRI hersenen onderdeel moet uitmaken van initieel stadiëringsonderzoek bij asymptomatische patiënten SCLC, hangt af van de eventuele behandelconsequenties. Wij vonden dat er veel onduidelijkheden en tevens onenigheden bestaan omtrent de behandeling van SCLC patiënten met asymptomatische HM. Mede daarom concludeerden wij dat een gerandomiseerde trial zou moeten worden verricht om de effectiviteit van 'profylactische' schedel bestraling op asymptomatische HM vast te stellen.